

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-240622

(43)Date of publication of application : 21.10.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/70  
// C07H 19/16

(21)Application number : 61-082317

(71)Applicant : ASAHI GLASS CO LTD

(22)Date of filing : 11.04.1986

(72)Inventor : SASAKI TAKUMA  
UCHIDA KEIICHI  
YASUDA ARATA  
MORISAWA YOSHITOMI

## (54) ANTITUMOR SUBSTANCE

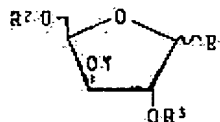
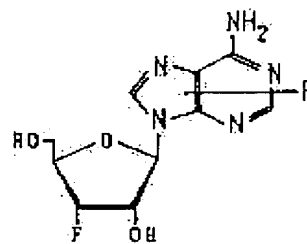
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: A fluoroadenosine derivative shown by formula I (R is H, halogen or trifluoromethyl; R is in the 2- or 8-position of adenine).

EXAMPLE: 9-(3-Deoxy-3-fluoro- $\beta$ -D-ribofuranosyl)adenine.

USE: An antitumor agent.

PREPARATION: A furanoside derivative shown by formula II [R1 is alkoxy or halogen; R2 and R3 are protecting group; Y is H or eliminable group] is fluorinated preferably with a tetraalkylammonium fluoride, a fluorinating agent at 0°C W room temperature, a fluorine atom is introduced to the 3-position, then the resultant substance is optionally deprotected and adenosine residue is introduced to the resulting substance to give a compound shown by formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-240622

⑫ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)10月21日

A 61 K 31/70  
C 07 H 19/16

ADU

7138-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 抗腫瘍剤

⑮ 特 願 昭61-82317

⑯ 出 願 昭61(1986)4月11日

⑰ 発 明 者	佐々木 琢磨	東京都目黒区東が丘2の5の28
⑱ 発 明 者	内 田 啓一	川崎市宮前区土橋3の3の2の201
⑲ 発 明 者	安 田 新	横浜市旭区鶴ヶ峰2の59の1
⑳ 発 明 者	森 澤 義 富	横浜市磯子区杉田3の16の1の203
㉑ 出 願 人	旭硝子株式会社	東京都千代田区丸の内2丁目1番2号
㉒ 代 理 人	弁理士 内 田 明	外2名

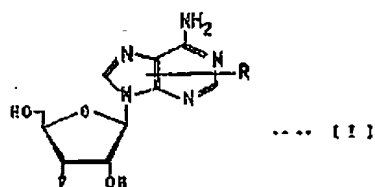
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

抗腫瘍剤

## 2. 特許請求の範囲

1. 下記式【I】で表わされるフルオロアデノシン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。



ただし、R：水素原子またはハロゲン原子、トリフルオロメチル基 (Rはアデニンの2位、または8位にある)。

## 3. 発明の詳細な説明

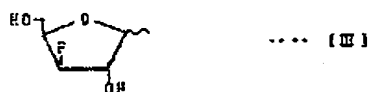
本発明は、フルオロアデノシン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤に関するものである。

フッ素原子を有する糖は、医薬や生化学用薬剤などの重要な構成単位として、また糖自身がもつ生理活性の面から近年注目されている。たとえば、含フッ素糖を有するヌクレオシドは抗ウイルス剤や抗腫瘍剤として知られている。具体的には、3-デオキシ-3-フルオロ-α-D-キシロフラノシド誘導体(J.A.Wright他, Carbohydrate Research, 18, 345-347(1971), Y.Fouran他, J.Org.chem., 39, 1584-1570(1970)参照)、5'-ハロヌクレオシド(特開昭59-99892号公報, DE1870588, T.N.Savarese他, Biochem. Pharmacol., 24, 281-387(1985))などがあり、ジフルオロヌクレオシドとしては、2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボフラノシド誘導体(特開昭59-175498号公報参照, 3,5-ジデオキシ-3,5-ジフルオロ-D-キシロース(A.B.Foster他, Carbohydrate Research, 10, 168-171(1969))などがある。

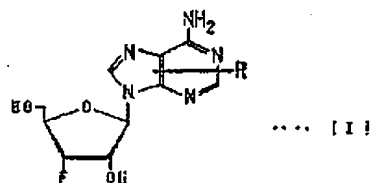
フッ素原子は水素原子に比較して炭素原子に対する結合力が極めて大きく、不活性で、かつ糖

## 特開昭62-240622 (2)

水基であり、しかも水酸基に近似した原子サイズを有する。従って、糖の水酸基をフッ素原子に置換すると代謝抵抗作用などの面で優れた効果を期待しうる。一方、糖としては、ヌクレオシドの構成単位であるリボースや2-デオキシリボースが応用範囲が広い。しかし、上記公知の含フッ素糖は、リボースや2-デオキシリボースの水酸基の立体的位置のみにフッ素原子が置換されていない。たとえば、2-デオキシ-2,2-ジフルオロリボフラノシド誘導体であっては本来水酸基の存在しなかった位置にもフッ素原子が存在し、3-デオキシ-3-フルオロ-β-D-キシロフラノシド誘導体（下記式〔Ⅲ〕参照）にあつては、リボースの水酸基の存在する位置にフッ素原子が存在していない。



これら含フッ素糖を有するヌクレオシドの抗癌薬としての薬効は高いとはいえない（たと



ただし、R：水素原子またはハロゲン原子、トリフルオロメチル基（Rはアデニンの2位、または8位にある）。

上記式〔Ⅰ〕において、Rは水素原子であるか、フッ素原子あるいは塩素原子から選ばれるハロゲン原子が好ましい。特に好ましいRは、水素原子あるいはフッ素原子である。このフルオロアデノシン誘導体は、通常薬理的に許容される医薬用添加物を配合して使用することができる。また、その投与経路に応じて適切な製剤形態に調整して使用することができる。たとえば、注射剤においては、等塩化剤、緩衝剤、溶解剤、保存剤などを配合しうる。また、内服剤

えば、R.F.Bruns, Can. J. Physiol. Pharmacol., 58, 673(1980) 参照）。この理由としては、上記のようにフッ素原子の立体配置に関係しているものと推測される。

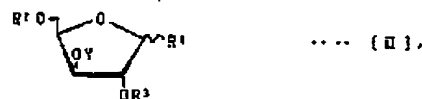
本発明者らは、前にリボースの3位の水酸基の立体的位置にフッ素原子を導入すべく研究検討した結果、新規な3-デオキシ-3-フルオロ-D-リボフラノシド誘導体を見出した（特開昭60-220186号参照）。

この新規な含フッ素糖を有するヌクレオシドは、前記公知の含フッ素糖を有するヌクレオシドに比較して、医薬として高い薬効が期待された。そこで、種々の核酸塩基類を導入した上記新規な含フッ素糖について、その医薬への適用を検討した結果、アデニン残基を有する化合物が抗癌薬剤として著しい薬効を有することを見出した。

本発明は、下記式〔Ⅰ〕で表わされる新規なフルオロアデノシン誘導体を有効成分とする抗癌薬剤に関する。

としては、たとえば、減形剤、若合剤、安定剤、分散剤などを配合しうる。

本発明における式〔Ⅰ〕で表されるジフルオロウリジン誘導体の製造法は、特に限定されるものではないが、前記本発明者らの発明に係る出願に記載されている方法で製造されることが好ましい。即ち、下記式〔Ⅱ〕で表わされるフラノシド誘導体をフッ素化して3位にフッ素原子を導入すること、次いで必要により脱保護等を行なった後、アデノシン残基の導入を行なうことによって上記式〔Ⅰ〕で表わされるフルオロアデノシン誘導体が製造されることが好ましい。



ただし、R<sup>1</sup>：アルコキシ基、あるいはハロゲン原子。

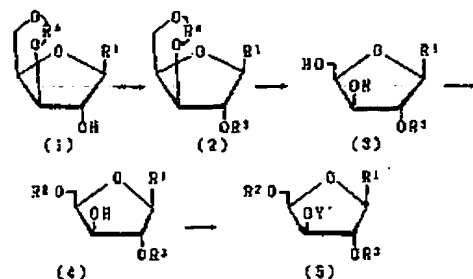
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>：保護基。

Y：水素原子、あるいは水酸基。

## 特開昭62-240622 (3)

R<sup>1</sup>は低級アルコキシ基、特にメトキシ基が好ましい。R<sup>1</sup>はハロゲン原子であってもよいが、フッ素化時ではアルコキシ基であることが好ましい。また、その位置はβ位であることが好ましい。R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>はいずれも水酸基の保護基であり、両者は同一であっても異っていてもよい。その内、R<sup>2</sup>はアルキル基やアルアルキル基が好ましく、特にベンジル基などのアルアルキル基が好ましい。R<sup>3</sup>はアルキル基以外の保護基、たとえばトリアルキルシリル基やアルアルキル基が好ましく、特に1-ブチルジメチルシリル基が好ましい。Yは水素原子であってもよいが、3位に結合した水酸基のフッ素化は必ずしも容易ではなく、好ましくは脱離基を導入した後フッ素化が行なわれている。この脱離基は3位の水酸基を活性化した後フッ素化を容易にする基であり、たとえば、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、イミダゾリルスルホニル基、アセチル基、トリメチルシリル基などが

を受けないように選択的に保護されていなくてはならない。これらの理由により、式(II)で表わされるフラノシド誘導体は下記の経路で合成されることが好ましい。なお、R<sup>1</sup>はアルコキシ基であるとする。



R<sup>4</sup>はアルキリデン基を被らし、炭素数7以下のアルキリデン基が好ましく、特にイソプロピリデン基が好ましい。式(1)の化合物は3位と5位の水酸基がこのアルキリデン基で保護されたβ-D-キシロフラノシド誘導体であり、この化合物の2位の水酸基を前記R<sup>2</sup>、特にベンジル基、

ある。特にトリフルオロメタンスルホニル基が活性化作用が高く、好ましい脱離基として使用される。

フッ素化剤としては、公知のフッ素化剤を使用しうるが、特にフッ素化テトラアルキル(あるいはアルアルキル)アンモニウムが適当である。アルキル基としては低級アルキル基、アルアルキル基としてはベンジル基が適当であり、4個のアルキル基やアルアルキル基は異っていてもよく、アルキル基とアルアルキル基の両者からなっているもよい。好ましくは、フッ素化テトラブチルアンモニウムが使用される。これらフッ素化剤は通常テトラヒドロフランなどの不活性溶媒に溶解して使用される。フッ素化反応は通常不活性溶媒中数下以下の温度で行なわれ、特に約0℃～室温下で行なわれることが好ましい。

前記式(II)で表わされるフラノシド誘導体は立体特異的に合成される必要がある。また、3位の水酸基を除く他の水酸基はフッ素化反応

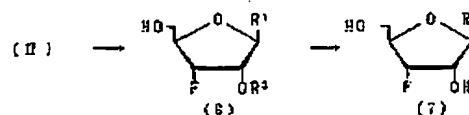
で保護して式(2)で表されるキシロフラノシド誘導体とする。次にR<sup>4</sup>を外して、3位と5位の水酸基を脱保護する、この脱保護は酸触媒存在下で容易に行いうる。酸触媒としては硫酸や塩酸などの無機酸や酢酸などの有機酸を使用しうるが、酢酸を用いるのが簡便である。このとき、R<sup>2</sup>は脱離してはならず、従って前記のような保護基が採用される。得られた式(3)で表わされる化合物の5位の水酸基を選択的に保護基R<sup>3</sup>、特に1-ブチルジメチルシリル基で保護することにより、式(4)で表わされる化合物が得られる。

次に、3位の水酸基に脱離基Y'を導入して、目的とする式(5)で表わされる化合物を得る。これら式(4)および(5)で表わされる化合物は前記式(II)で表わされる化合物の1種である。このような反応経路を採用する理由は、2位と3位の水酸基の反応性が近似しているため、2位の水酸基のみに保護基を導入する必要があることと、3位の水酸基の立体位置を保持

## 特開昭62-240622 (4)

させる必要があることによる。

前記式 (I) で表わされるフラノシド誘導体をフッ素化することにより、フッ素原子がOH基の立体的に反対の側に結合し、OFが脱離する。通常、このフッ素化と同時に、5位の水酸基の保護基が外れ、下記式(6)のフッ素化物が得られる。次に、2位の水酸基を脱保護し、下記式(7)のジオールとする。2位の水酸基の保護基R<sup>2</sup>の脱離は水系添加などによって行なわれる。たとえば、R<sup>2</sup>がベンジル基の場合、パラジウム黒などを触媒として水系添加により脱離される。下記式(7)の化合物にアデニン類の基を導入する場合は、2位と5位の水酸基を再び保護することが通常必要である。この保護基としては、フェチル基やベンゾイル基などのアシル基を採用しうる。



アデニン類の基の導入は種々の方法で行いうる。たとえば、文獻(Wright, Carbohydrate Research, 18, 345(1971))記載の方法などを採用しうる。この方法は、1位の水酸基やその誘導基を異素原子に置換し、この異素原子を核酸塩基類の残基に置換する方法である。具体的には、上記式(7)で表わされる化合物の2位の水酸基を保護し、これを臭素化水酸-酢酸溶液でそのR<sup>2</sup>を異素原子に置換し、次いでこのプロシドとアデニンモノベンゾエートなどをシアン化剤2水酸存在下ニトロメタン中で反応させて異素原子をアデニン類残基に置換する。最後に保護基を外すことにより、フッ素原子含有スクレオシドが得られる。

以下、本発明は実施例等により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限られるもの

ではない。なお、合成例は、前記式 (I) で表わされる化合物の合成例である。

## 合成例

① メチル 2-O-ベンジル-3,5-O-イソプロピリデン-β-D-キシロフラノシド【式(2)において、R<sup>1</sup>がメトキシ基、R<sup>2</sup>がベンジル基、R<sup>3</sup>がイソプロピリデン基である化合物】の合成。

メチル 3,5-O-イソプロピリデン-β-D-キシロフラノシド 12.8g(51.8mmol)と、酸化銀(15.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液にベンジルプロシド(21.1g)を加え、室温で90時間攪拌した。反応液を濾過し、水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフで精製した。ベンジルエーテル12.8g(収率60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38(s, 6H), 3.41(s, 3H), 3.8-4.5(m, 5H), 4.58(s, 2H), 4.98(s, 1H), 7.32(s, 5H)。

② メチル 2-O-ベンジル-β-D-キシロフラノシド【式(3)において、R<sup>1</sup>がメトキシ基、R<sup>2</sup>がベンジル基である化合物】の合成。

メチル 2-O-ベンジル-3,5-O-イソプロピリデン-β-D-キシロフラノシド 30.1g(61.9mmol)を酢酸(800ml)-水(200ml)に溶かし、50℃の湯浴上で1時間反応させた。湯浴を50℃に保ったまま低沸点物を蒸出した。カラムマトグラフで精製しジオール20.9g(収率80%)を得た。

R<sup>1</sup>: 0.40(ベンゼン-酢酸ニチル = 1:1)。

③ メチル 2-O-ベンジル-β-D-1-ブチルジメチルシリル-β-D-キシロフラノシド【式(4)において、R<sup>1</sup>がメトキシ基、R<sup>2</sup>が1-ブチルジメチルシリル基、R<sup>3</sup>がベンジル基である化合物】の合成。

合成例②で合成したジオール20.9g(82mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(800ml)に溶解し、1-ブチルジメチルシリル(16.8g)を加えた。この溶液に、塩化1-ブチルジメチルシラン12.4gの

## 特開昭62-240622 (5)

N,N-ジメチルホルムアミド(86g)を 0℃で30分かけて滴下した。3時間攪拌の後常温に引き上げ処理した。カラムクロマトグラフ精製して、シリルエーテル30.2g(収率 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  0.10(s, 8H), 0.91(s, 8H), 3.37(s, 8H), 3.8-4.1(m, 2H), 4.2-4.4(m, 2H), 4.61(s, 2H), 4.83(s, 1H), 7.32(s, 5H)。

④ メチル 2-O-ベンジル-3-デオキシ-3-フルオロ- $\beta$ -D-リボフラノシド【式(6)において、R<sup>1</sup>がメトキシ基、R<sup>2</sup>がベンジル基である化合物】の合成。

上記合成例③で合成したメチル 2-O-ベンジル-3-O-t-ブチルジメチルシリル- $\beta$ -D-キシロフラノシド13.5g(35.0mmol)のジクロロメタン(86g)溶液に2.8-ルチジン11.4gを加え0℃に冷却した。ここへ無水トリフルオロメタンスルホン(20.0g)を15分かけて滴下し、さらに30分反応させた。水を加え後処理し、ショートカラ

ムクロマトグラフで粗生成物を16.8gを取り出した。

このものをテトラヒドロフラン(80g)に溶解し、フッ素化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液( $f=1.0$ )82gを 0℃で20分かけて滴下した。0℃で24時間室温で3時間攪拌の後、テトラヒドロフランを留去し、粗硫酸アンモニウム水溶液で処理した。カラムクロマトグラフ生成をし、標記のフッ素化体を3.4g得た。

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : (CCl<sub>3</sub>F基準)-207.1(ddd,  $J=53.7, 22.0, 13.4\text{Hz}$ )。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  3.47(s, 2H), 4.0-4.2(m, 2H), 4.95(s, 2H), 4.8-5.2(m, 5H), 7.33(s, 5H)。

$1\text{R}(\text{CHCl}_3)$  3300 $\text{cm}^{-1}$ 。

⑤ 9-(3-デオキシ-3-フルオロ- $\beta$ -D-リボフラノシル)アデニン【式(1)において、R<sup>1</sup>が $\beta$ 位の結合したアデニン残基である化合物】の合成。

シモノベンゾエート1.3gのニトロメタン溶液(80g)に加え、さらにシアニ化剤と水酸2gを加え、1時間加熱還流した。ニトロメタンを留去後90%ヨウ化カリウム水溶液、水で洗浄し蒸留した。ショートカラムで粗分離し、次の反応に用いた。

トリベンゾイル体 1.28gをメタノール(38g)に溶解し、ここに 1N-ナトリウムメトキシド-メタノール溶液を加え、1時間加熱還流した。メタノールを留去後水(40g)を加え、2N-酢酸水溶液で中和した。水層をクロロホルムで抽出し、有機物を除去した後、蒸留した。99.5%-エタノールから再結晶し、最終生成物である標記のフルオロアデニン0.60gを得た。

$^{19}\text{F-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : (CDCl<sub>3</sub>F基準)-187.8(dt,  $J=54.4, 27.1\text{Hz}$ )。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  3.8-3.7(m, 2H), 4.29(dt,  $J=27.8, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.8-5.0(m, 1H), 5.08(dd,  $J=54.4, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 5.69(dd,  $J=7.3, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 5.69(d,  $J=6.3\text{Hz}$ ,

上記合成例④で合成したベンジルエーテル5.4g(21.1mmol)をメタノール70gに溶解し、5%-ピラジウム酸5.8g存在下、室温、常圧で水蒸気加した。18時間後セライト 545を通し濾過をして蒸留した。

粗生成物をピリジン35gに溶解し、ベンゾイルクロリド6.1gを加え室温で30時間反応した。ピリジン留去後、カラムクロマトグラフ精製し、メチル 2,5-O-ベンゾイル-3-フルオロ- $\beta$ -D-リボフラノシドを2.2g得た。このジベンゾイル体は式(7)の化合物(R<sup>1</sup>はメトキシ基)の2位と5位の水酸基をベンゾイル基で保護した化合物である。

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : (CCl<sub>3</sub>F基準)-211.8(ddd,  $J=53.2, 18.1, 4.9\text{Hz}$ )。

このジベンゾイル体2.2g(5.9mmol)を酢酸(15g)-無水酢酸(0.4g)に溶かす。ここに30%-臭化水素-酢酸溶液を加えて室温で3時間攪拌する。酢酸、無水、酢酸などを完全に留去後、ニトロメタン(10g)に溶解し、アデニ

## 特開昭62-240622 (6)

(H), 5.83(d, J=8.1Hz, 1H), 7.39(s, 2H),  
8.13(s, 1H), 8.36(s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 81.1(d, J=12.2Hz,  
C-5'), 72.0(d, J=15.8Hz, C-2'), 80.9  
(d, J= 22.0Hz, C-4'), 88.9(C-1'),  
93.1(d, J=181.9Hz, C-3'), 118.4(C-5),  
140.1(C-8), 148.1(C-4), 152.4(C-2),  
158.2(C-6).

IR(KBr 錠剤) 3300, 1850 cm<sup>-1</sup>.

融点 205.8 °C.

## 実施例、比較例

マウス白血病細胞 (L 5178Y) を24穴マイクロウエルに10<sup>5</sup> cells/well になるようにまき込み、10%牛胎児血清、カナマイシン (50μg/ml) を含むRPMI 1640培地中に、下表に示すように8-(2-デオキシ-3-フルオロ-β-D-リボフラノシル) アデニン (以下、化合物Aという) を各々最終濃度 0.3μg/ml, 1.0μg/ml, 3.0μg/ml, 4.0μg/ml, 20μg/ml, および100μg/mlになるように調製し、5%二酸化炭素、37°C条件

下で2日間培養した。細胞の増殖をトリパンブルー染色法で測定し、阻害率を求めた。この試験管内におけるフルオロアデニン誘導体の50%増殖阻害濃度及び阻害率を下表に示す。

一方、対照として、9-(3-デオキシ-3-フルオロ-β-D-キシロフラノシル) アデニン (以下、化合物Xという) と8-フルオロアデニン (以下、化合物Yという) を用い、上記と同様の試験を行なった結果を同じく下表に示す。なお、化合物Xは前記式 [Ⅳ] で表される含フッ素塩 (フッ素原子がα面にある) を有するアデニンである。

化合物名	IC <sub>50</sub> (μg/ml)	阻 害 率 ( % )					
		0.3μg/ml	1.0μg/ml	3.0μg/ml	4.0μg/ml	20μg/ml	100μg/ml
A	0.98	2.1	93.7	98.8	98.9	100	100
X	-	-	-	-	-	8.6	45.5
Y	-	-	-	-	15.8	24.7	32.5